

Síndrome de Stevens Johnson

Steven Johnson Syndrome

Juana T. Daza Vergara¹ <https://orcid.org/0000-0003-3668-0071>

Elaine Y. Gutiérrez Atanes^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9361-978X>

Vivian O'Farril Hastié¹ <https://orcid.org/0000-0002-2530-0064>

¹Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Miguel Enríquez”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: elainegutierrez1974@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Stevens Johnson es una dermatosis aguda grave, a menudo letal. Se caracteriza por malestar general, estomatitis, conjuntivitis purulenta y lesiones vesiculoampollares diseminadas en toda la superficie corporal; se desencadena por infecciones virales o bacterianas, y fundamentalmente por medicamentos.

Objetivo: Actualizar etiología, manifestaciones clínicas y tratamiento del síndrome Stevens Johnson.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura disponible en SciELO, BVScuba, PubMed Central, Medline, y Clinicalkey, en los idiomas inglés y español. Los descriptores utilizados fueron síndrome de Stevens Johnson y fármacos. Durante el proceso de revisión se citaron 32 artículos, de ellos 6 libros y 26 revistas, con el 50 % de actualización en los últimos 5 años. Se revisaron conceptos básicos relacionados con este síndrome y sus manifestaciones clínicas, su etiopatogenia, diagnóstico positivo, diferenciales y por último su tratamiento.

Conclusiones: El síndrome de Stevens Johnson es una grave enfermedad mucocutánea ampollar, poco frecuente, que puede llevar a la muerte al paciente.

Palabras clave: síndrome Stevens Johnson; fármacos; reacción inmunológica.

ABSTRACT

Introduction: Stevens Johnson syndrome is a severe acute dermatosis, often fatal. It is characterized by general malaise, stomatitis, purulent conjunctivitis and vesiculobullous lesions disseminated over the entire body surface. It is triggered by viral or bacterial infections, and mainly by medications.

Objective: To keep informed etiology, clinical manifestations and treatment of Stevens Johnson syndrome.

Methods: A review was carried out of the literature available in SciELO, bvs Cuba, PubMed Central, Medline, and Clinicalkey databases, in English and Spanish. The descriptors used were Stevens Johnson syndrome and drugs. During the review process, 32 articles were cited, including 6 books and 26 journals, 50% updated in the last 5 years. Basic concepts related to this syndrome and the clinical manifestations, etiopathogenesis, positive diagnosis, differentials and finally the treatment were reviewed.

Conclusions: Stevens Johnson syndrome is a rare, serious bullous mucocutaneous disease that can lead to death in the patient.

Keywords: Stevens Johnson syndrome; drugs; immunological reaction.

Recibido: 12/07/2021

Aceptado: 04/08/2021

Introducción

El síndrome de Stevens Johnson (SSJ) fue descrito en 1922 como una enfermedad febril acompañada de estomatitis, conjuntivitis purulenta y lesiones en piel.⁽¹⁾

En 1950, Bernard Thomas, dividió el eritema multiforme en menor y mayor. Thomas consideró la necrosis mucosa grave con lesiones cutáneas, como se describe en el síndrome de Stevens Johnson, un eritema multiforme mayor. No obstante, se ha llegado a la conclusión de que el término eritema multiforme mayor no se debe usar para describir el síndrome de Stevens Johnson, ya que son trastornos diferentes.^(1,2)

El síndrome de Stevens Johnson viene precedido habitualmente por un pródromo de enfermedad respiratoria, seguida a los 1 - 14 días por erosiones graves que afectan al menos a dos superficies mucosas con necrosis superficial amplia de los labios y boca y conjuntivitis purulenta.^(1,2,3)

Este síndrome es de distribución mundial. Tiene una incidencia de 1,2 a 6 por millón de personas por año. Cuanto más severa es la reacción más fácil es considerarla como inducida por fármacos.⁽⁴⁾

Chan estimó que la incidencia era de 0,8 casos por millón de habitantes. La incidencia máxima en todos los casos aparece en la segunda década de la vida y la mayoría de los pacientes son niños. No hay predilección por sexo o raza.⁽¹⁾

El riesgo anual es de 1,1 a 71 por millón. La mortalidad aproximada es de 5 %. Puede relacionarse con infecciones en el 53 % de los afectados (a veces sólo se encuentra antecedente de enfermedad viral), y con un fármaco en el 54 %. Depende de antibióticos (como sulfonamidas y betalactámicos), antiinflamatorios no esteroideos, anticonvulsivos y antituberculosos.⁽²⁾

El alopurinol y la carbamacepina son los agentes más frecuentes de SSJ y necrosis tóxica epidérmica (NET), pero las penicilinas y cefalosporinas también se han implicado.^(5,6)

Los agentes causales varían según las tendencias de prescripción.⁽⁶⁾ Recientemente se han descrito más de 100 fármacos asociados, tales como antiinflamatorios no esteroideos, sulfonamidas, aminopenicilinas, antirretrovirales, y antiepilépticos como la fenitoína, la lamotrigina y los barbitúricos, entre otros.^(7,8)

Los medicamentos con una vida media más larga tienen mayor riesgo de desencadenar este tipo de reacciones adversas. Algunos pacientes tratados con fenitoína y radioterapia al cerebro desarrollan eritema multiforme en el síndrome conocido como *erythema multiform associated with phenytoin and cranial radiationtherapy* (EMPACT).^(7,8,9)

Frecuentemente, los pacientes oncológicos con metástasis cerebrales reciben simultáneamente quimioterapia, radioterapia craneal, corticoides y un fármaco antiepiléptico (FAE) para la profilaxis/ tratamiento de las crisis comiciales, que suele ser fenitoína. Algunos autores han descrito un aumento del riesgo de SSJ/NET en los pacientes tratados con fenitoína que, además, reciben radioterapia.⁽⁹⁾

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura disponible en SciELO, BVS cuba, PubMed Central, Medline, y Clinicalkey, en los idiomas inglés y español. Los descriptores utilizados fueron síndrome de Stevens Johnson, fármacos. Durante el proceso de revisión se citaron 32 artículos, de ellos 6 libros y 26 revistas, con el 50 % de actualización en los últimos 5 años.

Análisis y síntesis de la información

En la etiopatogenia de este síndrome se considera una hipersensibilidad producida por una reacción de tipo antígeno-anticuerpo, con depósito de complejos inmunitarios que ocasiona necrosis de los epitelios cutáneo mucosos.⁽²⁾

Ciertos grupos de pacientes son más susceptibles de presentar estas reacciones adversas severas a fármacos debido a su predisposición genética.⁽¹⁰⁾

Recientemente se ha descrito una predisposición genética en la población china al alopurinol con el HLA-B en el alelo 5801 y a la carbamacepina con el HLA-B1502.⁽¹¹⁾

Otro estudio ha demostrado que la presencia del HLA-DQB1 0601 se asocia a complicaciones oculares en los pacientes con SSJ. De modo que en EE.UU. la FDA (*Food and Drug Administration* por sus siglas en inglés) recomienda genotipificar el HLA-B*1502 en este grupo étnico antes de tratarlos con carbamazepina.^(2,12)

El mecanismo inmunológico causal del SSJ y la NET es una respuesta celular retardada que conlleva la apoptosis de los queratinocitos. Se han propuesto dos teorías como mecanismo de acción. La primera consiste en la vía de señalización FAS-FASL (Fas ligando), que produce la activación de la caspasa 8, lo que induce la apoptosis de los queratinocitos.^(10,11)

Otras citocinas y sustancias implicadas en esta patogenia son el factor de necrosis tumoral α (TNF-), el interferón γ , la interleucina 8 y el óxido nítrico, que están presentes en las lesiones epidérmicas y algunas tienen la capacidad de unirse a receptores que inducirán apoptosis.⁽¹²⁾

La segunda teoría, de mayor aceptación, sostiene que la apoptosis celular es causada por linfocitos T citotóxicos (CD8) y células *natural killer* (NK) (CD56) de forma posterior a su activación por el fármaco²⁶. La activación celular de linfocitos T CD8 y NK es posterior a la unión del fármaco con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC I) y al receptor de célula T27. Otra teoría es que el medicamento se convierte en inmunogénico tras su unión con un péptido y estimula al sistema inmune. La apoptosis de queratinocitos es causada por una proteína catalítica de 15 kDa llamada granulisina, que se encuentra en los gránulos de los linfocitos T CD8 y NK junto con la perforina y la granzima B. Estas moléculas se encuentran elevadas en las ampollas de la NET, pero no son capaces de causar por sí solas la lesión de esta enfermedad.^(13,14) La granulisina es secretada por exocitosis junto con una perforina, la cual le permite entrar en el queratinocito y causar la muerte celular mediante un daño a la membrana celular y la alteración del potencial de transmembrana mitocondrial.⁽¹³⁾

La fisiopatología que se ha propuesto en la aparición del cuadro secundario al uso de fármacos sugiere que los metabolitos activos de estos medicamentos se comportan como haptenos unidos a proteínas en las membranas de las células epidérmicas e inducen una toxicidad directa, mediada por linfocitos T (citotóxicos) y macrófagos con liberación de citoquinas. Esto genera así una necrosis celular directa o induce la expresión de proteínas promotoras de la apoptosis de los queratinocitos.^(6,14)

Además, se consideran algunas causas infecciosas entre las cuales están el Virus del Herpes Simple, algunas especies de micoplasma, que pueden presentarse posterior al uso de la vacuna de la parotiditis.^(5,15)

Se han descrito ciertos factores genéticos como causantes de factores predisponentes en la patogenia y aparición del SSJ/NET asociados al uso de fármacos.^(10,11,12)

Cuadro clínico

El período de incubación varía de 1 a 28 días, y como promedio siete. Empieza de manera súbita, con fiebre de 39 a 40 °C, malestar general, cefalea, dolor de garganta y articular, taquipnea, y pulso débil y acelerado.⁽²⁾

La mayoría de los casos tienen un pródromo diferenciado de enfermedad inflamatoria de vías altas, con fiebre, tos, rinitis, dolor de garganta, cefalea, así como vómitos, diarreas y malestar general.⁽¹⁾

Afecta las mucosas oral, conjuntival, nasal, anal y genital. La estomatitis se manifiesta por vesículas en labios, lengua, carrillos, velo del paladar y faringe, y deja ulceraciones hemorrágicas y pseudomembranas. Se observa dificultad para deglutir y salivación abundante.

La conjuntivitis es purulenta y bilateral. Puede haber iritis, iridociclitis, panoftalmitis, úlceras corneales, atrofia lagrimal, atriquia y fimosis palpebral. Se observa rinitis, con formación de costras y epistaxis. La vaginitis y la balanitis son erosivas y puede haber uretritis.⁽²⁾

En la piel aparece en poco tiempo una dermatosis con tendencia a la generalización, que predomina en cara, tronco, manos y pies, constituida por una erupción vesiculoampollar, en ocasiones hemorrágica, que origina erosiones y costras melicéricas. También hay pápulas y lesiones purpúricas y petequiales. Llega a encontrarse paroniquia y desprendimiento de uñas, con anoniquia como secuela; en la piel cabelluda quedan placas alopécicas. Puede haber convulsiones, arritmias, pericarditis, miositis, hepatopatías y septicemia, que llevan al coma y muerte.⁽²⁾

Las lesiones pueden comenzar como máculas con posterior descamación o pueden aparecer en forma de diana con centro purpúrico que coalescen y desarrollan posteriormente una ampolla con despegamiento cutáneo. Por lo general se producen erosiones en más de dos superficies mucosas, las más frecuente afectadas son la mucosa oral y las conjuntivas.

Puede desarrollarse dificultad para la deglución, fotofobia, escozor al orinar, y afectación extensa del tracto digestivo y respiratorio.⁽⁴⁾

Diagnóstico diferencial

Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran, la necrolisis toxica epidérmica, pénfigo paraneoplásico y otros tipos de pénfigo, penfigoide, eritema polimorfo y síndrome de Lyell.^(1,2)

En ocasiones se confunde la enfermedad de Kawasaki con el síndrome de Stevens Johnson en los niños. En aquella los labios son rojos y secos, y las costras hemorrágicas y la denudación mucosa que se presenta en el síndrome de Stevens Johnson están ausentes. En la enfermedad de Kawasaki la conjuntiva bulbar esta roja, pero no hay el exudado que se aprecia en el síndrome de Stevens Johnson, sus lesiones cutáneas consisten en máculas transitorias de color rojo. No se aprecian las lesiones ampollosas o en diana que sí se esperaría ver en este último. No obstante, hay un cuarteado epidérmico que provoca que se pele la zona perineal y la yema de los dedos.⁽¹⁾

Diagnóstico

El diagnóstico puede hacerse habitualmente por las características clínicas, representadas por lesiones distintivas que van desde máculas en diana hasta ampollas flácidas con tendencia a hemorragia y necrosis, que comprometen por lo menos dos mucosas. Es importante tener en cuenta los antecedentes de exposición a medicamentos en las últimas tres semanas.^(1,2,16)

En los casos atípicos o dudosos es útil la biopsia de piel, que revelará grados variables de necrosis en los queratinocitos, rodeados por linfocitos, edema de la dermis capilar, escaso infiltrado linfocitario perivascular y formación de ampollas subepidérmicas. Los estudios de inmunofluorescencia directa sirven para excluir enfermedades ampollosas autoinmunes. Para una evaluación más detallada y de acuerdo con la severidad del caso puede solicitarse: hematología completa, radiografía de tórax, examen de orina, prueba de nitrógeno ureico en sangre (BUN por sus siglas en inglés), creatinina, transaminasas, electrolitos, proteínas, PCR viral y cultivos bacterianos.^(1,2,16)

Histopatología

Se encuentra un infiltrado linfocitario en la unión dermoepidérmica con necrosis de queratinocitos, y a la vez esta puede encontrarse engrosada. Se caracteriza por la aparición extensa de necrosis epitelial la cual se acompaña de incontinencia de melanina, cuerpos coloides y formación de ampollas subepidérmicas. Las lesiones precoces muestran a veces un infiltrado prominente de neutrófilos en la dermis con residuos nucleares,

mientras que en las lesiones más antiguas normalmente no suelen haber, células inflamatorias.^(1,13,14)

Se han encontrado lesiones de eritema multiforme en pénfigo paraneoplásico por lo que debe ser descartado con inmunofluorescencia directa.⁽¹⁴⁾

Tratamiento

Es esencial la identificación y suspensión de las drogas potencialmente responsables, así como el tratamiento de infecciones precipitantes.⁽²⁾

El síndrome de Stevens Johnson es una enfermedad grave que requiere hospitalización prolongada y tiene complicaciones significativas. De todas las estrategias terapéuticas posibles el ingreso en la unidad de quemados o cuidados intensivos (UCI) reduce significativamente la mortalidad y morbilidad. El sujeto deberá tratarse como si se hubiera quemado.⁽¹⁾

La identificación del medicamento causal puede llevarse a cabo a través de algoritmos establecidos como el *Algorithm Drug causality for Epidermal Necrolysis* (ALDEN) y de las pruebas de transformación de linfocitos *in vitro* si se realizan en la primera semana de la enfermedad. El ALDEN es un algoritmo que permite no solo encontrar el medicamento causal, sino también conocer los fármacos que podrían ser prescritos nuevamente al paciente de una manera segura.⁽¹⁵⁾

La prueba del parche es otra opción diagnóstica de bajo riesgo que permite reproducir la respuesta de sensibilidad retardada causada por el medicamento responsable del SSJ o la NET.⁽¹⁶⁾

El abordaje primario de estos pacientes consiste en un tratamiento de soporte con un correcto aporte de líquidos y electrolitos, monitorización de producción de orina, apoyo nutricional (aumento de la ingesta calórica). En pacientes que no puedan ser alimentados por vía oral se utilizará una sonda nasogástrica y manejo de la temperatura corporal por medios físicos, además del manejo de las infecciones u otras complicaciones que se puedan presentar.^(1,2,3,4)

En relación con el tratamiento tópico de las lesiones, deben realizarse curaciones con soluciones de cloruro de sodio isotónicas, y posteriormente se cubren con vaselina en los sitios de presión hasta su reepitelización. En áreas periorificiales se recomienda utilizar

mupirocina. Es necesario realizar interconsulta con oftalmología, urología y ginecología para valorar el daño a órganos y prevenir las secuelas.^(3,14)

En el ámbito local es necesario conservar limpias las lesiones, drenar ampollas (no destechar, ya que la piel ampulosa actúa como capa biológica protectora que favorece la reepitelización). No utilizar sulfadiazina de plata, ni vendajes adhesivos, eliminar costras, aplicar fomentos o baños con antisépticos débiles (sulfato de cobre al 1 por 1000) o con acetato de aluminio. Algunos emplean membranas protectoras como las hidrocoloides.

Es muy importante el cuidado ocular, que consiste en el aseo con solución salina estéril, y aplicación de gotas de cloranfenicol o de glucocorticoides. Es también necesario aplicar metilcelulosa o lágrimas artificiales a fin de evitar la sequedad de las mucosas y prevenir secuelas, como sinequias, e incluso, ceguera. La mucosa oral se asea con solución salina o bicarbonatada, y se efectúa desbridamiento de lesiones.^(2,14)

El uso de esteroides sistémicos fue el tratamiento estándar hasta 1990, pero algunos autores han reportado que no se ha probado ningún beneficio.^(14,17)

Ghislain, en un estudio del año 2002, reportó que no disminuía el tiempo de recuperación y se asociaba a un incremento del riesgo de complicaciones, en particular de sepsis y sangrado del tubo digestivo.⁽¹⁸⁾

Otros estudios han reportado que un esquema de esteroides en pulsos a altas dosis obtiene buenos resultados y menos incidencia de complicaciones.^(19,20)

A criterio de los autores, los esteroides se han utilizado con resultados controvertidos, pues se han asociado tanto a una mayor morbilidad, como a una mejoría al emplearlos tempranamente.

Los glucocorticoides sólo deben usarse en pacientes seleccionados con dermatosis grave o que pongan en peligro la vida. Se administran por vía oral, de preferencia prednisona, 40 a 60 mg/día con reducción progresiva.^(2,16)

Uno de los esquemas empleados es la dexametasona en bolos de 100 mg durante tres días, que logran disminuir la mortalidad. La recomendación es prescribirlos al principio a dosis altas durante períodos cortos, para disminuir la posibilidad de infección y retraso en la cicatrización.⁽²⁰⁾

La dexametasona es un glucocorticoide potente (siete veces más que el equivalente en prednisolona), con una vida media larga de 36 a 54 h, lo que le permite un nivel sérico

alto continuo. Suprime fuertemente la liberación de citoquinas como el TNF- α e inhibe la apoptosis mediada por linfocitos T activados, interferón γ y FasL. Si bien no hay un consenso para su empleo, si se utiliza en las etapas tempranas de la NET a altas dosis y durante cortos períodos de tiempo, se puede evitar el impacto negativo en la cicatrización de las heridas y las infecciones.⁽²⁰⁾

Otras medidas terapéuticas que se han utilizado son la ciclofosfamida y la plasmáferesis. La ciclofosfamida ha mostrado resultados favorables administrada a 100 - 300 mg/día.⁽²¹⁾

La plasmáferesis se ha utilizado en pacientes que no han presentado mejoría con el tratamiento de soporte y el esteroideo ofrece resultados favorables en poco tiempo.⁽¹⁶⁾

Algunas series de casos han reportado interrupción de la enfermedad y disminución de la mortalidad con ciclosporina, debido a su efecto sobre la granulina. La dosis que se recomienda es de 3 mg/kg/día durante 10 días o destetada durante 14 días.^(21,22)

La inmunoglobulina intravenosa (IVIG) se utilizó por primera vez en 1998 en 10 pacientes con NET que fueron tratados exitosamente con 0,75 mg/kg/día durante cuatro días consecutivos. Se obtiene del suero de múltiples donadores de inmunoglobulina G. Sus efectos inmunológicos son pleiotrópicos y en el SSJ y la ETN se utiliza bajo la hipótesis de la interrupción de la interacción del ligando Fas con su receptor para impedir la apoptosis de los queratinocitos.^(16,23) Se ha comprobado en algunos estudios su buena tolerancia y bajo potencial tóxico.^(24,25,26,27,28)

La dosis de inmunoglobulina que ha demostrado una disminución de la mortalidad, al evitar el deterioro de la enfermedad, es mayor de 2 g/kg como dosis total administrada en 2 - 4 días.⁽²³⁾ Sin embargo, hasta la fecha su uso sigue siendo controversial, debido a que estudios recientes no han podido evidenciar un efecto favorable en la supervivencia de los pacientes.^(23,24)

La combinación de corticosteroides con IVIG consigue un mejor efecto terapéutico que la administración de corticosteroides solos.^(29,30)

Otra opción terapéutica con la que se ha reportado la remisión de la enfermedad y la reepitelización temprana es la N-acetilcisteína (NAC). La NAC es un derivado de la cisteína que interviene en la producción del glutatión, por lo que posee propiedades antioxidativas, además de la capacidad de inhibir *in vitro* al TNF- α y a la interleucina 1 β . La dosis a la que se ha reportado mejoría es de 300 mg/kg/día cada 6 h. Sin embargo,

estudios recientes han comparado la NAC 150 mg/kg por vía intravenosa durante 20 h con la combinación de NAC bajo el mismo esquema e infliximab 5 mg/kg por vía intravenosa durante 2 h sin resultados superiores al tratamiento de soporte, ni evidencia de remisión de la enfermedad.^(31,32)

Complicaciones

Se observan en 24 % de los casos, especialmente las infecciones cutáneas (14 %), septicemia por gramnegativos (6,4 %) y bronconeumonía (5 %). Casi siempre son intrahospitalarias. La mortalidad es de 5 %, y es mayor en niños y ancianos.^(2,3,16)

Conclusiones

El síndrome de Stevens Johnson es una grave enfermedad mucocutánea ampollar, poco frecuente, que puede llevar a la muerte al paciente.

Referencias bibliográficas

1. L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. Tomo II. 8 ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2016. p. 963.
2. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatología. 4 ed. USA: Elsevier; 2018.
3. Arenas R. Dermatología Atlas, diagnóstico y tratamiento. 7 ed. México: McGRAW-HILL INTERAMERICANA; 2019.
4. Falabella R, Victoria Chaparro J, Barona Cabal MI. Fundamentos de Medicina Dermatología. 8 ed. Medellín, Colombia: CIB fondo editorial; 2017.
5. James W, Berger T, Dirk E. Andrews' Diseases of the Skin. 13th ed. New York: Elsevier; 2019.
6. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):25-32.
7. Lin YF, Yang CH, Sindy H. Severe cutaneous adverse reactions related to systemic antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2014;58(10):1377-85.
8. Fernandez FA, Pintor E, Quesada R, Garces FJ. Toxic epidermal necrolysis induced by phenytoin and whole brain radiotherapy. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98(7):483-5.
9. Sanz-Muñoz C, Martínez-Moran C, Torrero-Anton MV, Miranda-Romero A. Indapamide-associated Stevens-Johnson syndrome. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(4):321-2.
10. Khafaga YM, Jamshed A, Allam AA. Stevens-Johnson syndrome in patients on phenytoin and cranial radiotherapy. *Acta Oncol*. 1999;38(1):111-6.
11. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*. 2007;62(12):1439-44.
12. Choi HJ, Ku JK, Kim MY. Possible role of Fas/Fas ligand-mediated apoptosis in the pathogenesis of fixed drug eruption. *Br J Dermatol*. 2006;154(3):419-25.
13. Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D. TNF-alpha and IFN-gamma are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2018;133(2):489-98.

14. Kumar V, Abbas KA, Fausto N, Aster JC. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8 ed. España: Elsevier; 2010.
15. Goldsmith LS, Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(1):60-8.
16. Barbaud A, Collet E, Milpied B. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):555-62.
17. Harr T, French LE. Severe cutaneous adverse reactions: acute generalized exanthematouspustulosis, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Med Clin North Am.* 2018;94(4):727-42.
18. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J.* 2002;8(1):5.
19. Araki Y, Sotozono C, Inatomi T. Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol.* 2019;147(6):1004-11.
20. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta DermVenereol.* 2007;87(2):144-8.
21. Singh GK, Chatterjee M, Verma R. Cyclosporine in Stevens Johnsonsyndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid. *Indian J DermatolVenereolLeprol.* 2013;79(5):686-92.
22. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2010;163(4):847-53.
23. Viard I, Wehrli P, Bullani R. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998;282(5388):490-3.
24. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 2012;367(21):2015-25.
25. Prins C, Gelfand EW, French LE. Intravenous immunoglobulin: properties, mode of action and practical use in dermatology. *Acta Derm Venereol.* 2018;87(3):206-18.

26. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol.* 2003;139(1):33-6.
27. Chen J, Wang B, Zeng Y, Xu H. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases. *Eur J Dermatol.* 2010;20(6):743-7.
28. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients including the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):33-40.
29. Lee HY, Lim YL, Thirumoorthy T, Pang SM. The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. *Br J Dermatol.* 2013;169(6):1304-9.
30. Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China. *Int J Dermatol.* 2009;48(10):1122-8.
31. Redondo P, de Felipe I, de la Pena A, Aramendia JM, Vanaclocha V. Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis. Treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol.* 1997;136(4):645-6.
32. Paquet P, Jennes S, Rousseau AF, Libon F, Delvenne P, Pierard GE. Effect of N-acetylcysteine combined with infliximab on toxic epidermal necrolysis. A proof-of-concept study. *Burns.* 2019;40(8):1707-12.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses para la publicación de este trabajo.